UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Domaine de la Merci
38700 - LA TRONCHE

ANNÉE 1973

N° D'ORDRE : 8

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ALOPÉCIES dans une USINE D'ELASTOMÈRES POLYCHLOROPRENES

(A propos de 12 cas)

THESE

présentée
à la Faculté de Médecine de Grenoble
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur GARNA A.
né le 25 janvier 1946
à Belluno (Italie)

1973

Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 janvier, devant
Monsieur le Professeur G. CAU, Président du Jury,
et Messieurs les Professeurs P. DUGOIS,
P. AMBLARD,
J. FAURE.

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Domaine de la Merci
38700 - LA TRONCHE

ANNÉE 1973

N° D'ORDRE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ALOPÉCIES dans une USINE D'ELASTOMÈRES POLYCHLOROPRENES

(A propos de 12 cas)

THESE

présentée
à la Faculté de Médecine de Grenoble
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur GARNA A.
né le 25 janvier 1946
à Belluno (Italie)

Cette thèse sera soutenue publiquement le 22 janvier, devant
Monsieur le Professeur G. CAU, Président du Jury,
et Messieurs les Professeurs P. DUGOIS,
P. AMBLARD,
J. FAURE.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MA FEMME, A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

En témoignage de ma profonde affection.

A notre Président du Jury de Thèse

Monsieur le Professeur G. CAU

Les quelques mois passés dans son service nous ont paru bien courts.

Enseignant d'une grande clarté, esprit critique, il restera pour nous un modèle de conscience, de probité et de compétence professionnelles.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter la présidence de notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer toute notre profonde et respectueuse gratitude.

A nos maîtres du Centre Hospitalier de Grenoble.

A Messieur les Docteurs Y. PECHER et Ch. MACARY
de ST-HILAIRE-DU-TOUVET.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 7

RAPPELS SUR LE CHEVEU 8

◇ HISTOLOGIE 8

◇ BIOCHIMIE 10

◇ CYCLE PILAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ALOPECIES 12

LES ALOPECIES DANS LES USINES D'ELASTOMERES POLYCHLOROPRENES 18

◇ FAITS ET ETUDES DE LA LITTERATURE 18

◇ ETUDES LOCALES DEJA FAITES 19

NOS INVESTIGATIONS 21

◇ PROCEDE DE FABRICATION 21

◇ MOYENS D'ETUDES 22

◇ CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES D'APPARITION.. 23

◇ CONDITIONS DE TRAVAIL 26

◇ OBSERVATIONS 29

◇ TABLEAUX 43

◇ DISCUSSION 45

◇ PATHOGENIE 47

◇ MESURES PREVENTIVES 49

CONCLUSIONS 50

BIBLIOGRAPHIE 51

INTRODUCTION

Il existe en FRANCE, et plus particulièrement dans la région grenobloise, depuis le mois de juin 1966 une usine d'Elastomères polychloroprènes (caoutchouc synthétique) travaillant sous licence Britannique.

La proximité des matières premières utilisées, le butadiène provenant de FEYZIN près de LYON, la soude et le chlore fabriqués par UGINE KUHLMANN et PROGIL à JARRIE et PONT-DE-CLAIX, a été un facteur prépondérant dans la décision d'implantation de cette unité chimique. Cette structure venait se ranger aux côtés des 11 autres déjà existantes dans le monde :

4 aux ETATS-UNIS (3 Dupont de Nemours et 1 Petrotex) 1 en ALLEMAGNE (Bayer) 1 en IRLANDE (Dupont de Nemours), 2 en U.R.S.S. et 3 au JAPON d'installation récente.

Les Tchèques ont abandonné leur production en 1971.

Les Suédois ont sporadiquement produit du caoutchouc synthétique pendant la 2e guerre mondiale.

D'une façon générale les élastomères polychloroprènes commerciaux se présentent soit à l'état solide, soit à l'état de latex.

De leurs propriétés découlent les principaux domaines d'application : gainage de fils et de câbles métalliques, enveloppes extérieures, courroies transporteuses, courroies de transmission, profilés, enduction de tissus adhésifs, joint de fenêtre, toitures, tuyauteries.

Le démarrage du complexe s'est effectué dans des conditions très satisfaisantes mais bien vite il s'est avéré que certains travailleurs perdaient leurs cheveux de façon anormale.

C'est à ce problème signalé par les Américains, les Russes, les Suédois et les Tchèques que nous allons consacrer cette étude.

RAPPELS SUR LE CHEVEU

● HISTOLOGIE

Comme tout poil, le cheveu est constitué par une partie apparente **la tige** et une partie cachée dans l'épaisseur de la peau, **la racine.** Celle-ci est renflée à son pôle inférieur pour former **le bulbe.** Sur une coupe longitudinale on distingue schématiquement de dedans en dehors :

1°) **l'axe pileux** ou poil proprement dit lui-même constitué par la **moëlle,** la **substance corticale** ou **écorce** et **l'épidermicule.**

2°) **la gaine épithéliale interne** comprenant la **cuticule,** la **couche de Huxley,** et la **couche de Henlé.**

3°) **la gaine épithéliale externe** reflet de l'épiderme cutané.

4°) **le sac fibreux** formé de tissu conjonctif dense, ouvert à son extrémité superficielle. Son pôle inférieur loge une saillie conjonctive globuleuse ou en forme de poire, la **papille,** sur laquelle s'insère le **bulbe radiculaire.**

On appelle follicule pileux l'ensemble formé par le sac fibreux, la gaine épithéliale externe, la gaine épithéliale interne.

A chaque follicule pileux sont annexées 1 ou plusieurs glandes sébacées et 1 muscle arrecteur.

La région située entre la ou les glandes sébacées et la surface du tégument est appelée **colet du follicule pileux.**

Toutes ces notions se trouvent résumées dans la (fig. 1).

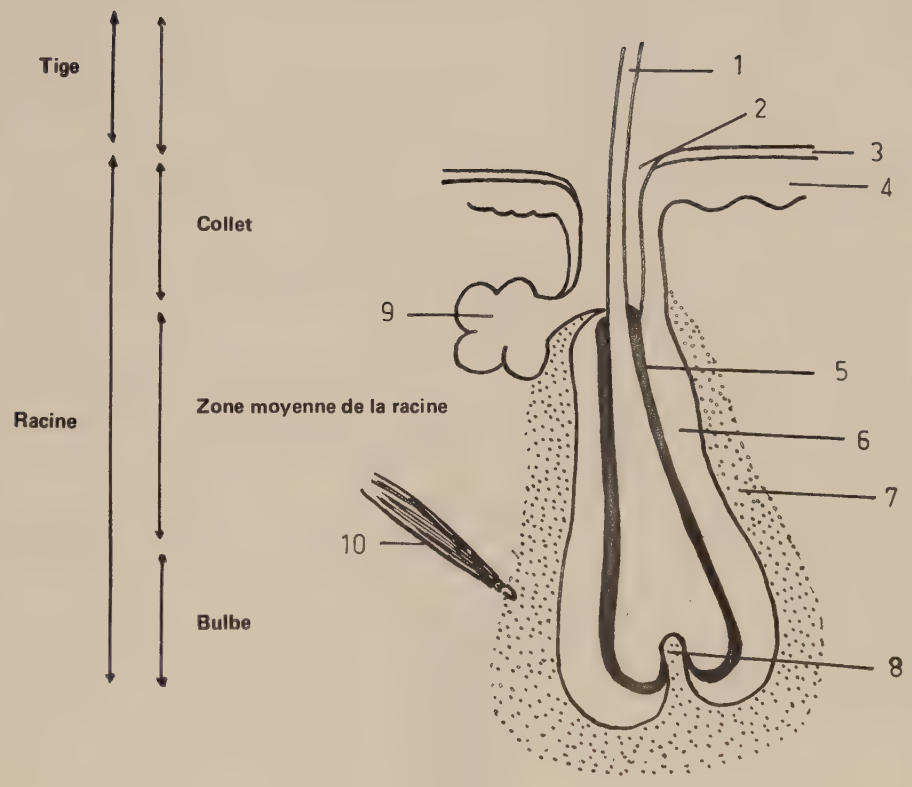


Fig. n° 1 - Coupe schématique d'un cheveu (d'après Boutelier)

1. Axe pileux - 2. Porc - 3. Couche cornée - 4. Couche de Malpighi 5. Gaine opithéliale interne - 6. gaine épitheliale externe - 7. Sac fibreux - 8. Papille - 9. Glande Sébacée - 10. Muscle arrecteur.

La vascularisation du cuir chevelu est très abondante.

Les vaisseaux sanguins pénétrent dans la papille du poil, après avoir formé un très dense plexus capillaire autour du 1/3 inférieur du follicule.

On sait, en effet, que seul le tissu conjonctif contient des vaisseaux, alors que le tissu épithélial en est dépourvu. La vascularisation est d'autant plus importante que la pousse du cheveu est plus active.

Elle s'amenuise si le cheveu entre dans une phase quiescente.

Il en est de même du réseau nerveux.

● **RAPPEL BIOCHIMIQUE** : LA KERATINISATION

Comme la couche cornée de l'épiderme, l'axe pileux est constitué par des kératines ; mais alors que celles des cellules malpighiennes sont « molles » et constituées par des protéines globuleuses, celles de la tige du cheveu sont « dures » et formées par des protéines fibreuses.

Sur le plan biochimique, la transformation réside essentiellement dans l'oxydation de deux molécules de cysteine (ayant un groupement -SH) qui aboutit par déshydrogénation à une molécule de cystine qui comporte deux radicaux unis par un pont disulfure.

$$\begin{matrix} R \\ | \\ SH \\ \\ SH \\ | \\ R \end{matrix} \quad + \; 0 \longrightarrow \quad \begin{matrix} R \\ | \\ S \\ | \\ S \\ | \\ R \end{matrix} \quad + \quad H_2O$$

Les groupements - SH seront donc moins nombreux dans les kératines dures que dans les kératines molles.

L'énergie nécessaire à la transformation est fournie par le catabolisme du glycogène qui disparait de la cellule au fur et à mesure de la kératinisation. Le cuivre intervient comme catalyseur.

Il sera commode de résumer par un schéma les transformations histologiques et biochimiques intervenant en cours de kératinisation.

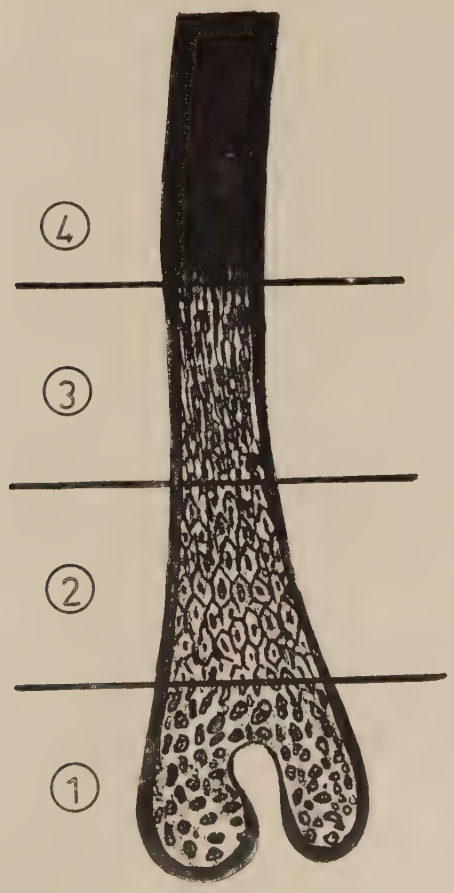


Fig n° 2

Sur cette coupe longitudinale d'un poil on distingue plusieurs zones :

1. - Zone de « Pré - élongation » — située aux alentours immédiats de la papille au niveau du bulbe, constituée de noyaux cellulaires dont certains sont en mitose.

La concentration en groupements -SH libres est faible.

2. - Zone « d'élongation » — les cellules augmentent de volume, deviennent polyédriques, les limites cellulaires sont nettes.

Apparition de tonofibrilles, biréfringentes, disposées grossièrement suivant l'axe longitudinal du poil.

On note une forte augmentation en groupements thiols libres.

3. - Zone de « prékératinisation ». Disparition progressive des noyaux cellulaires. Les tonofibrilles forment une espèce de réseau régulier. A la limite supérieure de cette zone, disparition des groupements thiols libres.

4. - Zone « kératinisée » — les kératines ont leur structure définitive. Il s'agit grossièrement de la partie libre du poil.

Les kératines sont constituées par deux chaînes polypeptidiques parallèles et allongées, chaque chaîne étant formées par dix-huit acides aminés, dont les plus importants sont la Tyrosine et la Cystine. La méthionine et la cysteine sont présentes en faible quantité.

Outre les ponts disulfures -S-S- particulièrement résistants, les chaînons transversaux, qui unissent entre elles les deux chaînes polypeptidiques des kératines, sont représentés par des liaisons plus labiles, résultant de réactions acide-base « ponts salins » ou même par des jonctions hydrogène-oxygène « ponts hydrogènes ».

Il est possible de rompre ces ponts par l'action prolongée de la chaleur en milieu alcalin : permanente à chaud.

Des produits chimiques peuvent sans chauffage casser les ponts disulfures ; il en est ainsi pour le thioglycolate d'ammonium utilisé comme liquide frisant (permanente à froid et tiède). Les ponts disulfures sont ensuite reconstitués par un liquide « neutralisant » produit oxydant qui reprend leur hydrogène aux atomes de soufre.

Notons enfin que les follicules pileux contiennent de très nombreuses enzymes, mises en évidence par des méthodes histochimiques : phosphorylases, succino-deshydrogénases cytochrome oxydases, estérases, phosphatases, acides et alcalines, glycuronidases, aminopeptidases... Leur fonction est mal précisée, mais on sait en revanche, que leur abondance varie suivant que le follicule est actif ou quiescent.

● CYCLE PILAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ALOPECIES

A - cycle pilaire

La pousse des cheveux est soumise à un cycle (un cheveu qui tombe naturellement sera suivi d'une repousse).

Trois phases principales constituent ce cycle :

1° Période de croissance active — (stade anagène)

Les cheveux qui le constitue ont un bulbe qui plonge au delà du derme jusque dans les parties supérieures de l'hypoderme.

Différentes étapes ont précédé la formation de ces follicules anagènes adultes :

— atrophie du vieux follicule et remontée de celui-ci jusque dans le derme moyen.

— apparition d'un nouveau bulbe pilaire qui prolifère et descend dans le derme.

— Différenciation du bulbe et plongée dans l'hypoderme.

— Différenciation de plus en plus complète du cheveu, sa pointe arrivant à la hauteur de l'épiderme pour bientôt en émerger. C'est le stade adulte.

Chez l'adulte jeune la durée de ce stade est évaluée à 3 ans pour la zone médio-crânienne et à 5 ans pour la zone sus-auriculaire et occipitale.

2° Involution du follicule (stade catagène)

Ce stade ne dure que 2 à 3 semaines et ne se voit que très rarement dans un cuir chevelu normal. Le bulbe se détache de la papille et comble son invagination en se kératinisant, puis remonte progressivement vers la surface.

3° Phase de repos — (stade télogène)

Elle s'étend sur 3 à 4 mois.

Ce stade aboutit à la chute du poil, mais en même temps se forme un nouveau germe folliculaire point de départ du poil de repousse qui provoque la chute de celui qu'il vient remplacer et par conséquent d'un autre stade anagène.

La chute moyenne pour un individu normal est de 80 à 90 cheveux par jour.

Sur un cuir chevelu sain on trouve 85 % de cheveux anagènes, 15 % de cheveux télogènes et moins de 1 % de cheveux catagènes.

La détermination du pourcentage des trois aspects principaux au cours du cycle pilaire définit le **Trichogramme.**

Le protocole opératoire est assez simple. Comme la distribution des trois phases est irrégulière et répartie au hasard sur l'ensemble du cuir chevelu, il faut prélever de petites touffes d'une dizaine de cheveux, chacune à l'aide d'une pince à hémostase à bec recourbé.

Les cheveux ainsi prélevés sont montés entre lame et lamelle avec une goutte de sérum physiologique.

On examine au microscope (Fig 3)

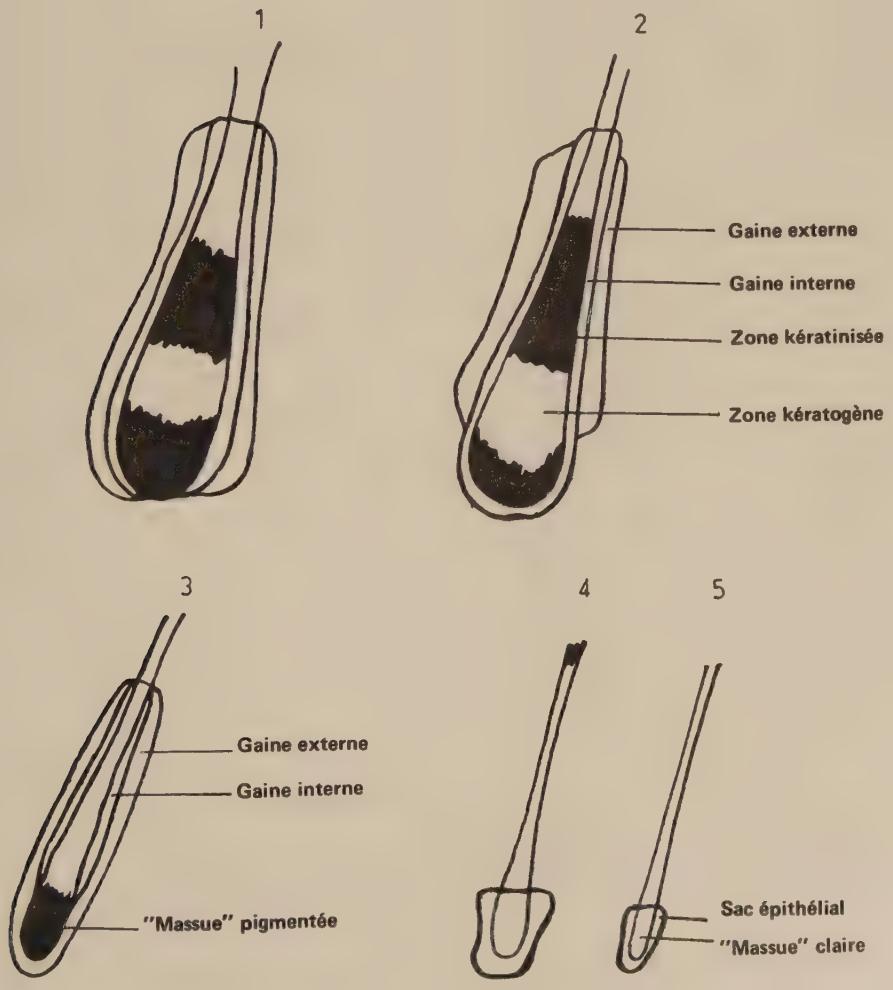


Fig. n° 3

CHEVEUX NORMAUX

1-2 Anagènes
3 Catagène
4-5 Telogènes
(d'après Morié)

Il n'est pas rare de trouver dans une chevelure normale des cheveux dont la racine est modifiée. Tantôt elle rappelle plus ou moins celle du cheveu anagène, on l'appelle « dystrophique de type I », tantôt elle revêt un aspect franchement pathologique : on ne trouve qu'une tige grêle, incolore à bout effilée, c'est le cheveu « dystrophique de type II ». (fig. n° 4)

Fig. n° 4

CHEVEUX ANORMAUX

Quelques exemples :

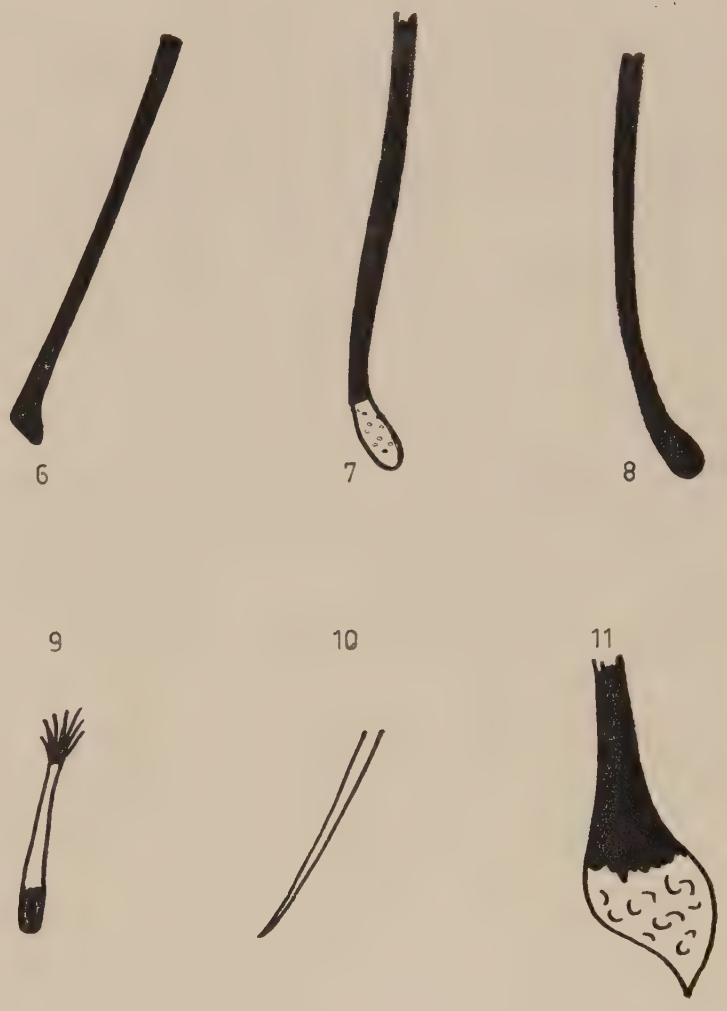
6-7-8 Cheveux dystrophiques de type I

9 Cheveu peladique en point d'exclamation

10 Cheveu dystrophique Type II

11 Cheveu « souffle »

(d'après Marié)



B - physiopathologie des alopecies

D'une façon générale c'est la région fertile du follicule anagène (bulbe + papille) qui est vulnérable. Suivant la violence avec laquelle cette zone est attaquée nous aurons des chutes de cheveux tout à fait différentes.

Trois mécanismes peuvent être mis en jeu. Cette étude nous permettra en même temps d'envisager quelques étiologies des alopécies.

1° **chute de cheveux télogènes**

Il s'agit ici d'une accélération du cycle donc d'une maturation précoce.

a) l'alopécie séborrheique

A l'examen on trouve une diminution des cheveux anagènes au profit des cheveux télogènes. Ces derniers passent d'une proportion de 15 % à 20 - 25 %.

Les cheveux anagènes entrent en repos prématurément. Chaque fois qu'un cheveu télogène tombe, il est remplacé par un cheveu anagène. Mais ces cheveux anagènes seront de plus en plus faibles à chaque renouveau, et finalement il n'y aura plus qu'un fin duvet qui finira par disparaître et donner naissance à la calvitie complète.

b) la chute de cheveux post fébrile, post opératoire ou après un accouchement.

Elle survient 2 mois 1/2 à 3 mois après le stress.

A l'arrachage on trouve 35 à 50 % de cheveux télogènes.

Cette chute est maximale au 4° mois puis s'arrête et les cheveux anagènes repoussent. On assiste à une sorte d'état de défense par la terminaison précoce de l'état anagène vulnérable.

Cette chute de cheveux est reversible.

c) le même défluvium a pu être observé lors de stress psychogène.

d) les alopécies médicamenteuses :

quinine, atebrine, hydrazide de l'acide isonicotinique, amphétamines propyl thioururacile, méthysergide, heparinoides de synthèse, hypocholestérolémiants.

Ces alopécies surviennent 6 à 10 semaines après le traitement.

2°) chute de cheveux anagènes.

On assiste ici à une suppression du cycle. Le cycle pilaire est arrêté en ses stades anagènes tardifs ou précoces.

Il s'agit d'une sidération de la partie fertile du cheveu.

Celui-ci du fait de l'agression toxique ou biologique devient **dystrophique.** La racine est effilée. On peut voir des étranglements de l'axe pileux avec fracture facile. Entrent dans ce cadre la pelade, la pseudopelade, etc... et les alopécies toxiques.

LES ALOPECIES TOXIQUES.

a) les rayons X

Thérapeuthique utilisée jadis dans le traitement des teignes.

Après un érythème fugace on assiste à une chute de cheveux à partir du 18e jour, la repousse a lieu vers le 3e mois.

Il s'agit d'une alopécies anagène dystrophique (aspect effilé des racines).

b) l'intoxication arsenicale

Elle peut provoquer une alopécie mais est rare en dehors de la forme erythrodermique.

c) les cytostatiques

Bien étudiée par VAN SCOTT il s'agit d'une alopécie dystrophique survenant 10 à 12 jours après l'ingestion du produit. L'induction vers le stade catagène ne se fait pas. 80 à 90 % de cheveux anagènes dystrophiques tombent.

d) le thallium

L'intoxication par le thallium est le plus souvent accidentelle :
manipulations industrielles, fabrication ou utilisation de raticides, d'insecticides ou de formicides au nitrate de thallium.

THYRESSON a essayé d'en expliquer le mécanisme pathogénique intime et il résulte de ses travaux sur l'animal les faits suivants :

l'utilisation de thallium radioactif permet de voir que celui-ci s'accumule dans la peau et le cheveu et se trouve à des concentrations maximales dans les cellules épidermiques élaborant la kératine et dans les cellules folliculaires en période d'activité.

L'action dépilante est une action locale.

Le thallium aurait une affinité pour les -SH libres, et inhiberait de la sorte la synthèse de la cystine étape importante de la kératinisation.

L'effet protecteur expérimental de la cystine sur l'alopécie dans les intoxications chroniques viendrait du fait qu'elle contre carrerait cette action.

De même la méthionine aurait une action favorable mais moindre.

3°) **chute de cheveux mixte :**

il y a participation des deux phénomènes précédents. On observe alors une élévation des formes dystrophiques et des formes télogènes aux dépens des cheveux anagènes. Cette forme est volontiers rencontrés dans les chevelures anormales congénitalement ou dans certaines chutes de cheveux diffuses, sévères chez la femme.

LES ALOPECIES DANS LES USINES D'ELASTOMERES POLYCHLOROPRENES

I - FAITS ET ETUDES DE LA LITTERATURE

C'est à VON OETTINGEN que l'on doit les premières études toxicologiques sur le chloroprène.

Une intoxication aigue par le chloroprène provoque :

un effet dépresseur sur le système nerveux central : dépression respiratoire, narcose plus ou moins profonde, pouvant aller jusqu'à des paralysies et des convulsions précédant la mort ; une irritation bronchique parfois accompagnée d'œdème aigu pulmonaire ; des lésions dégénératives du foie et des reins et une chute de cheveux, réversible.

L'absortion de chloroprène se fait par voie cutanée et respiratoire.

Expérimentalement il constate que l'application locale de chloroprène sur la peau de rats entraine une chute des poils. Ceux-ci sont cassants ou cassés. La peau ne subit aucune modification, les bulbes des poils sont intacts.

ROUBAL (1942) confirme les travaux de VON OETTINGEN et constate chez les travailleurs tchèques des alopécies avec atteinte des sourcils et pousse moins rapide de la barbe.

SCHWARTZ (1945) insiste le premier sur le fait que les alopécies surviennent essentiellement dans les structures de polymérisationdu chloroprène.

Il ne consate aucun fait pathologique survenant chez les ouvriers en contact avec le chloroprène monomère.

Les mêmes constatations seront faites par NYSTROM (1948) dans un important travail publié en SUEDE ; pour lui en effet 90 % des travailleurs de la polymérisation présente une chute de cheveux anormale.

La même année RITTER et CARTER (1948), rencontrent des problèmes analogues chez DUPONT de NEMOURS aux U.S.A.

Les alopécies constatées sont réversibles, isolées (pas d'atteinte des autres phanères) les cheveux sont intacts et conservent leur bulbe ; elles surviennent toujours dans les ateliers de polymérisation. Expérimentalement chez l'animal ces auteurs n'obtiennent pas de dépilation par l'application locale de chloroprène. Pour eux l'action dépilante est due à des composés chimiques, se formant en cours de polymérisation, appelés dimères (condensation sous forme cyclique de 2 molécules monomères de chloroprène). L'atteinte serait une action toxique locale au niveau du follicule pileux.

Continuant les travaux de RITTER et CARTER, c'est à FLESCH et GOLDSTONE (1951-1952) que revient le mérite d'avoir essayé d'élucider le mécanisme intime de ces alopécies. Pour eux la pénétration du toxique se fait par inhalation de dimères.

In Vivo : Ils montrent chez l'animal (lapin, souris, cobaye, chien, chat, qu'une seule application locale de dimères provoque une dépilation. L'absorption par voie respiratoire des vapeurs dégagées par les produits badigeonnés sur la peau peut intervenir. Les bulbes sont dystrophiques.

In Vitro. Ils constatent que les groupements -SH libres du glutathion de la peau humaine et du foie de sourie sont inactivés par des solutions de dimères employées à des concentrations analogues à celles employées in vivo. Cette inactivation des SH libres a été démontrée par des méthodes histo-chimiques.

Parallèlement il a été constaté une inhibition de la succinyle déshydrogénase dans le foie de souris.

L'adjonction de cystine dans les expériences in vitro est sans effet. Pour eux, l'inactivation des SH libres serait due aux doubles liaisons -HC = CH des dimères ceci étant corroboré par le fait que si on supprime les doubles liaisons des dimères par hydrogenation -CH2 -CH2- on ne retrouve plus l'action dépilante ni in vivo, ni in vitro.

Suivant cette thèse de nombreux composés ayant des doubles liaisons dans leur structure chimique auraient une action décalvante ; c'est le cas en particulier pour le squalène, l'acide oleique et linoleique composants du sébum.

Cette théorie a été confirmée par POLEMAN (1954). Mais il faut noter que l'application locale de dimères chez l'homme n'a jamais provoqué d'alopécies. Cela tiendrait au fait que : la peau du cuir chevelu est très épaisse, les follicules pileux plus profonds et les cycles pilaires beaucoup plus longs chez l'homme que chez l'animal.

II - ETUDES LOCALES DEJA FAITES

Pour les RUSSES et notamment GASPARJAN 1965, les seuls avec les tchèques à avoir signalé une atteinte des autres phanères (ongles, barbe, sourcils) :

« les symptomes cliniques observés... confirment un trouble de la régulation neuro-endocrinienne et en premier lieu une pertubation du métabolisme des médiateurs... »

L'intoxication par le chloroprène aurait pour effet, une diminution de l'activité de la cholinesterase. Celle-ci assure normalement l'inactivation par hydrolyse de l'acétylcholine selon la réaction :

$$\text{Acetylcholine} \xrightarrow[+\ OH]{\text{cholinesterase}} \text{choline} + \text{acide acétique}$$

S'il existe une diminution de l'activité de la cholinesterase on doit observer une augmentation a été entreprise sur l'animal (PAULET) et un bilan effectué chez tous les ouvriers (ceux dant à la stimulation du parasympathique.

NOS INVESTIGATIONS

I - PROCEDE DE FABRICATION

On trouve deux grands types d'élastomères polychloroprènes, ceux modifiés au soufre et ceux modifiés au mercaptan.

Le procédé de fabrication comprend trois stades principaux.

1) fabrication du chloroprène monomère à partir de butadiène, de chlore et de soufre.

La comparaison des formules du chloroprène et du butadiène suggère une réaction de chloration substitutive qui s'écrirait :

$$\underset{\text{butadiene}}{CH_2 = CH - CH = CH_2} + CL_2 \rightarrow \underset{\text{chloroprène}}{CH_2 = C - CH = CH_2} + HCL$$

Cette réaction est thermodynamiquement possible, mais les conditions permettant de la réaliser directement, avec un bon rendement, n'ont pas encore été découvertes. Aussi le procédé utilisé est-il plus complexe et comporte trois stades : une chloration, une isomérisation et une deshydro chloruration.

Le chloroprène est un liquide odorant, incolore de densité inférieure à l'eau.

2) fabrication des latex

C'est le stade fondamental de la fabrication représenté par la polymérisation du chloroprène. Cette transformation résulte de 4 réactions élémentaires classiques mettant en jeux des radicaux libres : initiation catalytique, propagation, transfert de chaine et terminaison.

Ces réactions se passent dans un autoclave ou « réacteur » au sein d'une émulsion qui est un milieu complexe constitué de micelles d'agents émulsionnants, de gouttelettes de monomère et de particules mixtes monomère-polymère dispersées dans une phase acqueuse. Chaque autoclave est muni d'un agitateur et d'une double enveloppe servant à réchauffer ou à refroidir les charges selon la température de polymérisation désirée.

Les latex ont l'aspect de liquide blancs, en général peu visqueux. Ce sont des suspensions stables de particules de polymères très petites. On distingue d'une part les latex qui servent d'intermédiaires à la fabrication des élastomères solides et d'autres part les latex vendus en l'état.

3°) fabrication des élastomères solides

Par des actions chimiques, physiques et mécaniques réalisées dans des chaines complexes, on aboutit à la réalisation de feuilles d'élastomères solides qui sont enusite torsadées pour former une sorte de corde qui sera à son tour débitée en tranches. Les rondelles de caoutchouc ainsi obtenues seront vendues en sacs.

II - MOYENS D'ETUDE

L'usine est dotée d'une infirmerie ou se trouve en permanence une infirmière. Un médecin du travail vacataire assure les visites d'embauche, les visites systématiques, les visites d'atelier et les examens de reprise. Les résultats sont consignés dans un dossier médical. En ce qui concerne plus particulièrement le problème des alopécies, toute constatation de chute anormale de cheveux est signalée à l'infirmière qui établit une fiche individuelle nominative ou figurent :

— l'importance de la chute évaluée en nombre de croix

(****) très importante chute

(***) chute importante

(**) chute moyenne ou discrète

(*) chute minime voire discutable.

— l'évolution, par la varaition du nombre de croix.

— les récidives.

— le traitement.

Notons que depuis le début du fonctionnement de l'usine le poste d'infirmière a été tenu par une seule et même personne, ce qui confère aux évaluations subjectives concernant notamment l'importance de la chute une certaine valeur.

Sur le plan biologiques des bilans sont pratiqués tous les 6 mois voire tous les 3 mois selon les cas. Ceux-ci comportent pour tous les ouvriers les examens suivants :

— un hémogramme

— un clavier hépatique HANGER, GROS, MAC LAGAN, les premières années puis BURNSTEIN-CETAVLON-HANGER actuellement

— un examen urinaire (cytologie - albumine - sucre)

auxquels on a ajouté en mai 1968

— une recherche d'activité cholinestérasique plasmatique, globulaire, totale, et le rapport $\frac{\text{Globulaire}}{\text{Totale}}$

Les ouvriers travaillant dans la structure de polymérisation bénéficient en outre depuis mars 1971 de

— un dosage de FER SERIQUE

— un dosage de MAGNESIUM GLOBULAIRE et PLASMATIQUE

et depuis octobre 1972

— d'une recherche de TRANSAMINASES (S.G.O.T. - S.G.P.T.)

Pour éviter une énumération fastidieuse, ne seront notés dans les observations que les résultats qui peuvent représenter une quelconque valeur pathologique.

Depuis le début de notre étude, nous n'avons pu constater personnellement qu'un seul cas (obs. n° 12). Les observations n° 1, 5, 6, 8, 11 ont été vues à la consultation de toxicologie du CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE GRENOBLE.

III - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES D'APPARITION

Reportons tout d'abord dans un tableau le nombre d'alopécies rencontrées en fonction de leur importance et de leur première date d'apparition.

Nous ne tiendrons pas compte des récidives.

Importance années	****	***	**	*	Total
1966	3	1	1	7	12
1967	0	2	3	10	15
1968	1	1	3	0	5
1969	1	4	4	5	14
1970	1	5	4	2	12
1971	1	3	4	1	9
1972	0	3	1	2	6
TOTAL	7	19	20	27	73

TABLEAU N° 1

Considérons maintenant les alopécies constatées uniquement dans l'atelier de polymération ou structure 300.

importance années	****	***	**	*	Total
1966	3	1	0	6	10
1967	0	1	2	8	11
1968	1	1	2	0	4
1969	1	3	3	3	10
1970	1	4	2	1	8
1971	1	2	2	1	6
1972	0	2	1	0	3
TOTAL	7	14	12	19	52

TABLEAU N° 2

De ces deux tableaux découlent les constatations suivantes :

- les chutes très importantes (****) sont surtout apparues en 1966 au moment de la mise en fonctionnement de l'Usine.

- sur un total de 73 alopécies signalées, 26 seulement peuvent être prises en considération (chute très importante + chutes importantes) les chutes à (**) et (*) présentant par trop un caractère aléatoire.

En effet n'oublions pas que nous sommes dans un milieu de travail et qu'un phénomène de dramatisation a certainement joué, les premiers cas ayant été particulièrement spectaculaires. Il est probable que dans un autre milieu la plupart des (**) et (*) n'auraient même pas eu l'idée de consulter et que s'ils l'ont fait c'est parce qu'ils étaient particulièrement sensibilisés au problème.

De plus lors des premiers cas personne ne savait si l'alopécie serait définitive ou non.

- Sur les 26 cas restant, les chutes très importantes à (****) sont toutes apparues dans l'atelier de polymérisation.

- Sur les 18 chutes à (****), 13 sont apparues dans l'atelier de polymérisation, les 5 autres se répartissant comme suit :

3 cas : ouvriers de laboratoire

1 cas : manutention

1 cas : stockage des latex finis.

Pour les deux derniers cas, le mécanisme reste obscur.

Par contre pour les ouvriers de laboratoire on peut trouver une explication. En effet, ceux-ci se déplacent souvent dans l'atelier de polymérisation et en laboratoire ils manipulent des produits analogues.

De plus des polymérisations sont réalisées à petite échelle dans de « minis » réacteurs. Les ouvriers de laboratoire sont ainsi plongés dans un micro-climat semblable à celui de la structure de polymérisation.

Les autres cas à (**) et (*) signalés en dehors de la stucture de polymérisation sont d'ailleurs presque exclusivement le fait d'ouvriers de laboratoire ou le micro-climat joue peut-être un rôle

Quoi qu'il en soit le problème des alopécies semble donc bien être le fait de l'atelier de polymérisation.

● Si l'on considère maintenant les périodes de l'année auxquelles ces alopécies surviennent, on s'aperçoit que sur un total de 21 cas constatés à la polymérisation, 6 ont été constatés au mois de février mars et 10 en octobre novembre ; en 4 mois de l'année on retrouve ainsi 15 cas alors que pour les 8 mois restant on n'en retrouve que 6.

Ce fait paraît explicable.

En octobre novembre nous sommes au début de l'hiver et en février mars à la fin. A ces deux périodes de l'année, la ventilation n'offre pas le caractère rigoureux qu'elle présente en été et en hiver. Les ventilateurs fonctionnent de manière discontinue, le renouvellement de l'air ambiant se fait moins bien (fenêtres entrebaillées).

Nous reverrons le problème de la ventilation au chapitre des conditions de travail.

Notons pour finir que les récidives présentent la même périodicité.

IV - CONDITIONS DE TRAVAIL DANS L'ATELIER DE POLYMERISATION

1 - Considérations générales

L'effectif total de l'atelier de polymérisation se chiffre à 48 ouvriers - (4 équipes de 12 se relayant pour assurer des factions, l'atelier fonctionnant 24 heures sur 24.)

La production par contre, elle, se fait en discontinue :
on charge les réacteurs, et quand la polymérisation est terminée, on procède à une nouvelle charge. L'alimentation des réacteurs se fait par un système clos à partir de réservoirs sur bascule placés au dessus des réacteurs.

L'usine fabrique 85 % d'élastomères modifiés au mercaptan et 15 % modifiés au soufre. Les réacteurs sont nettoyés toutes les 8 polymérisations pour le soufre et toutes les 150 pour le mercaptan. Chaque mois ces 2 types d'élastomères sont fabriqués.

2 - Les ouvriers du nettoyage

Les ouvriers préposés au nettoyage sont les plus exposés. En effet pour ce faire, on dégaze d'abord le réacteur par aspiration, on le lave à l'eau, puis par un « trou d'homme » un ouvrier entre à l'intérieur pour nettoyer les parois et sortir les déchets qui ressemblent à du « pop-corn ».

Les normes de sécurité sont strictes. Avant de rentrer dans le réacteur les ouvriers revêtent une « bulle de scaphandrier » engainant la tête et la partie antérieure et postérieure du thorax.

Les bulles sont alimentées en air pur par un tuyau de caoutchouc sous une faible pression de 10 g./cm2.

Cette pression est suffisante pour que les ouvriers respirent l'air de la bulle et non plus l'air ambiant.

Le port des gants est obligatoire.

Les autres ouvriers assurent essentiellement un rôle de surveillance (contrôle des manomètres) et de manipulations de vannes.

Le port du casque obligatoire a été aboli des fin 1966, des problèmes d'accumulation des produits à l'intérieur du casque ayant été soulevés.

3 - Problèmes de toxicité de l'athmosphère.

Des mesures de concentration des doubles liaisons sont effectuées tous les jours. Ce dosage est effectué à l'aide d'un tube spécial qui vire quand la concentration en double liaisons dans l'air ambiant est supérieur à 10 p.p.m.

La dose d'alerte est de 25 p.p.m.

Une concentration de 75 p.p.m. avec une exposition continue de plus de 8 heures peut être toxique. La dose toxique est de 250 p.p.m.

Dans l'atelier considéré les taux sont toujours inférieurs à 10 p.p.m. sauf en cas de fausse manœuvre ou fait accidentel.

De plus le dosage se fait par excès, le tube dosant non seulement les doubles liaisons de la polymérisation mais toutes les doubles liaisons en particulier celles du butadiène.

4 - La ventilation

La ventilation est assurée par 6 gros ventilateurs ayant un débit de 10 000 m3 chacun par heure.

Le renouvellement complet de l'atmosphère s'opère en 5 minutes.

A noter des modifications depuis le début concernant les ventilateurs. Après les premiers cas de 1966 leur nombre a été accru mais surtout leur fonctionnement a été modifié.

Au départ ceux-ci assuraient une aspiration d'air. Or on s'est aperçu par des dosages de l'air ambiant qu'en procédant ainsi, seule la périphérie de l'atelier était nettoyée, l'air du centre de l'atelier ne se renouvelant pas. C'est pourquoi à l'heure actuelle, la ventilation se fait par air pulsée et tout l'atelier se trouve ainsi correctement ventilé.

La sortie d'air se fait par les fenêtres ouvertes, cages d'escaliers...

5 - Facteur humain

Faisons pour finir quelques considérations d'ordre humain. En 1966 la main d'œuvre embauchée a été une main d'œuvre locale non qualifiée, formée à l'intérieur de l'usine et tout à fait étrangère aux usines chimiques.

En particulier, tous n'avaient peut-être pas la notion du caractère impératif des mesures de sécurité qui leurs étaient imposées, et la notion de danger représentée par toute manipulation incorrecte. Il faut sans doute voir, dans l'éducation du personnel et dans l'amélioration de la ventilation une des raisons qui fait que le problème des alopécies à l'usine est actuellement un problème qui se meurt.

V - LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

PR... André, célibataire

Sans antécédent notable.
Ajusteur de son métier, il entre à l'atelier de polymérisation en mars 1966.

ALOPECIE :

- Mi octobre 1966 :
  Une chute très importante (****) est signalée.
  Un traitement avec Bépanthène I.V. est immédiatement institué, auquel on ajoute le 24 novembre, devant la persistance de la chute de la Lobamine-Cysteine (4c/J.).

- Le 15 décembre 1966 :
  soit deux mois plus tard, le médecin du travail constate l'arrêt de la chute et observe à la loupe des cheveux de repousse.

- Début janvier 1967 :
  mutation dans un autre atelier.
  On assiste alors à une repousse massive et spectaculaire et à la mi-janvier l'intéressé a de nouveau une belle chevelure.

Il quittera définitivement l'usine, quelques jours plus tard.

Il sera revu en novembre 1972, aucune récidive depuis 1966.

PLUSIEURS FAITS SONT A NOTER :

Lors de la chute, les cheveux ont été examinés à la loupe, certains étaient cassés, d'autres conservaient leur bulbe.
Au niveau des ongles constatation de koïlonychies et d'une pigmentation brun-noirâtre.
Aucune modification des autres poils.
Aucune altération cutanée.
Notion de changement de teinte de la chevelure (les cheveux tombés étaient chatain clair, ceux de repousse chatain foncé).

L'examen clinique était négatif - T.A. 13,5/8.

Deux bilans biologiques pratiqués, le premier 2 mois avant la chute et le deuxième pendant la chute, étaient normaux.

OBSERVATION N° 2

Pl... Stéphane, 33 ans, marié, 5 enfants

Est affecté le 9 mai 1966 à l'atelier de polymérisation.

ALOPECIE :

- 1er novembre 1966 :
  Une chute très importante est signalée (****).
  Le traitement habituel est immédiatement institué (Bépanthène I.V. - Cystine).
  La chute tend à se pérénniser et 3 mois plus tard on a toujours une chute à (**) après plusieurs épisodes à (***).

- Le 11 janvier 1967 :
  L'intéressé est muté aux services généraux, 15 jours plus tard on assiste au début de la repousse.
  Le malade est revu mi-avril avec une belle chevelure. Pas de récidive. La clinique est négative. T.A. 13/8.

A son embauche une discrète leucocytose à 10 900 est retrouvée sans modification de la formule. En pleine période de chute celle-ci atteindra 13 250 — par la suite aucune anomalie.

Le bilan pratiqué en 1972 est normal.

Compte tenu de la mutation, l'étiologie toxique paraît ici indiscutable.

OBSERVATION N° 3

CO.... André, 21 ans, marié, 2 enfants.

Jeune martiniquais qui entre en structure de polymérisation en mai 1966.

ALOPECIE :

- **20 novembre 1966 :**
  Constatation d'une chute à(***)
  Traitement : Bépanthène I.V. + Shampooing Hegor Cationique.
  La chute est stoppée le 20 janvier 1967 soit deux mois plus tard.

Le malade est revu en novembre 1972.
Aucune récidive n'a été signalée depuis 1966.
La chevelure est abondante, les cheveux tiennent bien, on ne note aucune trace de l'alopécie ancienne.

La clinique est négative - TA 13/8.

Sur un total de 16 hémogrammes on trouve 13 fois un taux de globules rouges supérieur à 5 000 000 (maximum 5 540 000) et 12 fois une leucocytose supérieure à 10 000 (maximum 13 700).

Le magnésium globulaire reste à la limite inférieure de la normale.

Fer serique : 102 - 122 - 103 - 83 γ/100 cm3.

OBSERVATION N° 4

LA... Daniel, 25 ans, marié 3 enfants

Est affecté en structure 300 le 15 février 1966.

ALOPECIE :

● 21 novembre 1966.

Une chute très importante est signalée (****).
Celle-ci sera stoppée 2 mois plus tard avec le traitement Bepanthène I.V. Schampooing Hegor-Cationique.

Sur un total de 16 hémogrammes on retrouve 11 fois un taux de globules rouges supérieur à 5 000 000.
On ne retrouve pas de Leucocytose.
L'examen clinique est négatif.

Fer sérique : 130 - 90 - 90 - 72 γ/100 cm3.

Le magnésium globulaire reste à la limite inférieure de la normale.

Le magnésium sérique est normal.

OBSERVATION N° 6

ER... Gaëtan, 33 ans, marié, 2 enfants

Travaille à l'usine depuis juin 66 dans la structure de polymérisation. Est affecté au nettoyage des réacteurs.

A noter un ulcère du duodenum diagnostiqué à l'âge de 24 ans et la persistance de quelques douleurs au changement de saison.

ALOPECIE :

- Septembre 1968 :
  Signale une chute (traitement : Schampooing Soja, Bépanthène comprimés).

- 31 octobre 1969
  Récidive à (***), (traitement : Cystine + Bépanthène I.V. La Cystine est mal supportée, arrêt).

- 15 décembre 1969
  Chute stoppée, soit 1,5 mois plus tard.

- 4 novembre 1970
  Récidive à (****) stoppée un mois plus tard.

- 2 février 1971
  Nouvelle récidive (***) stoppée 2 mois plus tard.

- 11 avril 1972
  Récidive (**)

L'examen des cheveux montre que ceux-ci sont fins, cassés ou cassants.
Les autres poils ne sont pas touchés.
La denture est en bon état.

L'examen clinique est négatif. TA 12/8.

BIOLOGIE :

On note :
Hanger (*) le 3 octobre 1972.
Mg S dans les limites de la normale.
Mg G à la limite inférieure de la normale.
Fer Sérique 146 - 80 - 120 - 114 γ/100 cm3.
Transaminases du 3 octobre 1972 : normales.

Deux faits sont à souligner : la survenue de quatre récidives et la constatation de cheveux cassés ou cassants.

OBSERVATION N° 8

VA... Jean-Baptiste, 54 ans, marié, 5 enfants

Entre à l'usine en janvier 1969.
Est affecté à la structure 300, au service de nettoyage des réacteurs.

Dans les antécédents on note quelques épisodes grippaux et bronchitiques et une hypoacousie gauche.

ALOPECIE :

- 31 octobre 1969 :
  Constatation d'une chute à (****) ayant commencé vers la mi-octobre.
  Un traitement est institué : Schampooing Soja, Cystine, Bépanthène I.V.
  La chute est stoppée 2 mois plus tard vers le 16 décembre 1969.

- Début novembre 1970 :
  Récidive à (****). Le même traitement est institué et les choses rentrent de nouveau dans l'ordre début janvier 1971.

- 2 février 1971 :
  Nouvelle récidive (****).
  Même traitement et arrêt de la chute 1 mois 1/2 plus tard - repousse.

A l'examen :

La chute est diffuse non localisée avec des cheveux fins dont certains sont cassés et d'autres conservent leur bulbe.
Le reste de la pilosité est normale, les ongles sont cassants striés longitudinalement.

Sur le plan clinique constatation d'une hépatomégalie à 2 travers de doigt, douloureuse (avoue 4 verres de vin par jour) et une TA à 15/9.

BIOLOGIE :

Hanger toujours négatif.
Burnstein toujours inférieur à 40 Unités Vernes.
Cetavlon : chiffres discrètement perturbés.
Leucocytose modérée à plusieures reprises entre 9 000 et 10 000. Sans modification de la formule.
Fer sérique : 110 - 157 - 110 - 128 - 94 γ/100 cm3.
Mg S et Mg GL avec des variations restant dans les limites de la normale.

Soulignons ici la constatation de 3 récidives avec repousse et l'aspect des cheveux fins, cassants ou cassés.

OBSERVATION N° 9

GE... Serge, 23 ans, célibataire

Entre à l'usine en mars 1970 - est affecté à la structure 300.
L'étude des antécédents ne nous apporte rien de particulier.

ALOPECIE :

- Fin avril 1970 :
  Une première chute (***) est signalée.
  Celle-ci sera stoppée 1 mois 1/2 plus tard (traitement habituel).

- Novembre 1970 :
  On assiste à une récidive (***). Celle-ci sera stoppée 2 mois plus tard (traitement habituel).

- Juin 1971 :
  Une troisième récidive est signalée (****).
  (Même traitement mais arrêt de la cystine car mal tolérée).
  Chute stoppée deux mois plus tard.

A l'examen :

TA 13/8 - discrète hépatomégalie (un travers de doigt).

BIOLOGIE :

Sur l'ensemble du bilan :
Hanger (+) une fois (mars 1970, au début de l'alopécie).
Le chiffre des globules rouges est toujours supérieur à 4 900 000.
Fer Sérique 46 - 86 - 100 - 110 - 94 γ/100 cm3.
Mg S et Mg G dans les limites inférieures de la normale.

La récidive de juin 1971 a un caractère plus marqué que l'épisode initial d'avril 1970.

OBSERVATION N° 10

MO... Jean-Claude, 30 ans

Affecté à la structure 300 au service de nettoyage des réacteurs depuis janvier 1969.

ALOPECIE :

- 3 novembre 1970 :
  Une chute très importante est signalée (****).
  Avec le traitement habituel, elle sera stoppée 2 mois 1/2 plus tard.

L'alopécie reste isolée, aucun autre trouble n'est retrouvé.

L'examen clinique est négatif TA 14/8.

Sur 10 hémogrammes, 5 fois le taux des globules rouges est supérieur à 5 000 000.

Fer Sérique : 80 - 114 - 73 - 98 γ/100 cm3.
Mg G à la limite inférieure de la normale.
Mg S normal.

A deux reprises on trouve un Hanger(*) et à une reprise (**). Les deux autres tests du clavier hépatique ne subissant aucune modification pathologique.

OBSERVATION N° 11

MO... André, 28 ans, marié, 2 enfants

Entre à l'usine en juillet 1968, est muté deux mois plus tard dans la structure de polymérisation au service de nettoyage.

On note dans les antécédents un traumatisme crânien sans séquelles.

ALOPECIE :

- Février 1971 :
  Une première chute très importante (****) est notée.

- 16 septembre 1971 :
  Apparition d'une récidive toujours à (****).
  On opère un changement de poste le 5 novembre 1971.
  La chute est stoppée.
  Le malade n'est pas revenu consulter pour ses cheveux depuis.
  Au cours de ces deux épisodes le traitement avait été (Schampooing Soja, Bépanthène, Cystine puis arrêt de celle-ci mal supportée.

A l'examen :

Il s'agit d'une alopécie diffuse avec des cheveux secs, cassants, s'arrachant facilement.
Le cuir chevelu est intact.
Les ongles sont friables.
Pas de modification des autres poils.

L'examen clinique est normal, La TA est à 13/8. Notons toutefois que le malade présente souvent des « crises de foie » quand il fait des écarts de régime.

Sur le plan Biologique :

Sur un total de 8 hémogrammes on retrouve à 5 reprises des globules rouges supérieur à 5 000 000 et à 3 reprises une leucocytose supérieure à 10 000 sans modification de la formule.

Lors de la première chute, on notait : Fe S à 208 γ/100 cm3.
Mg S normal.
Mg G à 73 mg/litre.

Et lors de la deuxième : Fe S à 74 γ/100 cm3.
Mg S normal.
Mg G à 37 mg/litre.

magnésium

☐ Globulaire (mg/litre)	non pratiqué	55
☐ Plasmatique (mg/litres)	non pratiqué	17

Des investigations complémentaires ont été pratiquées

1°) **Une chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires.**

a) ont été recherchés dans le sang :

Acide aspartique - thréonine - serine - acide glutamique - glutamine - proline - glycine - alanine - cystine - valine - méthionine - isoleucine - leucine - tyrosine - phenylalanine - ornithine - lysine - histidine - arginine - asparagine ;

b) et dans les urines :

Acide aspartique - thréonine - sérine - acide glutamique - glutamine - glycine - alanine α vaminobutyrique -cystine - valine - isoleucine - leucine - tyrosine - phénylalanine - lysine histidine - arginine - asparagine - 3 méthyl histidine.

Tous ces dosages se sont avérés normaux.

2°) **Une biopsie de cuir chevelu avec étude histologique et histochimique.**

a) étude histologique.

L'épiderme de structure histologique subnormale recouvre un derme dont les faisceaux collagènes sont régulièrement disposés sans fibrose. Il n'existe aucune destruction du réseau élastigène.

Les follicules pilosébacés sont normalement visibles et bien développés.

De plus, il n'est noté aucune modification des parois vasculaires du derme, ni aucun infiltrat inflammatoire.

b) étude histochimique.

L'activité mitotique des cellules épithéliales (coloration de Feulgen) est normale au niveau de l'épiderme et des gaines pilaires.

Les muccopolysaccharides acides sont présents dans le poil, dans les squames cornés : colorations du PAS, Bleu Alcian et Bleu de Toluidine.

Les muccopolysaccharides acides sont présents dans le poil, dans les squames cornées : coloration du PAS, Bleu Alcian et Bleu de Toluidine.

Les groupements SH sont mis en évidence dans les poils et dans les squames cornées: technique de Chevremont et Frederic. Cette réaction est complétée par la réaction de Barrnett et Seligman au dihydroxy-dinaphtyl-disulfide.

Les groupements SH sont très concentrés dans le bulbe pileux, dans les poils et dans les squames cornées.

Les lipides mis en évidence par les colorations au Noir Soudan et à l'huile rouge sont très abondants dans les glandes sébacées soit sous forme de granules, soit sous forme de flaques.

Phosphatase alcaline abondante (***) dans les capillaires périglandulaires et péripilaires.

A.T. Pase répartie en quantité modérée (**) dans les parois des capillaires périglandulaires, péripilaires, et abondante dans les muscles arrecteurs des poils.

La malicodeshydrogénase est abondante (***) dans les cellules des glandes sébacées, et les cellules épidermiques (* à **).

Lacticodeshydrogénase : répartition identique à la malicodeshydrogénase avec présence plus nette dans les cellules épithéliales des poils.

NADH : abondance (***) dans les glandes sébacées.

NADPH : (* à **) dans les glandes sébacées.

5 Nucléotidase : présence dans les gaines pilaires (**).

Glutamodeshydrogénase : (***) dans le bulbe pilaire, (*) à (*) dans de rares glandes sébacées.

BOH But. DH : (***) dans les cellules des glandes sébacées.

Alphaglycerophosphodeshydrogénase : (**) dans les cellules des glandes sébacées.

En **conclusion** :

Biopsie cutanée de structure histologique subnormale.

Il n'existe pas de blocage des groupements SH.

En outre, le métabolisme des lipides est normal.

VI - TABLEAUX

Observations	Age
obs. n° 1	26
obs. n° 2	33
obs. n° 3	21
obs. n° 4	25
obs. n° 5	AL. Seb.
obs. n° 6	33
obs. n° 7	31
obs. n° 8	54
obs. n° 9	23
obs. n° 10	30
obs. n° 11	28
obs. n° 12	21

TABLEAU N° 3 - AGE DES SUJETS

Observations	Délais d'apparition
obs. n° 1	4
obs. n° 2	4
obs. n° 3	5
obs. n° 4	5
obs. n° 5	AL. Seb.
obs. n° 6	26
obs. n° 7	14
obs. n° 8	10
obs. n° 9	2
obs. n° 10	22
obs. n° 11	30
obs. n° 12	3

TABLEAU N° 4 - DELAIS D'APPARITION

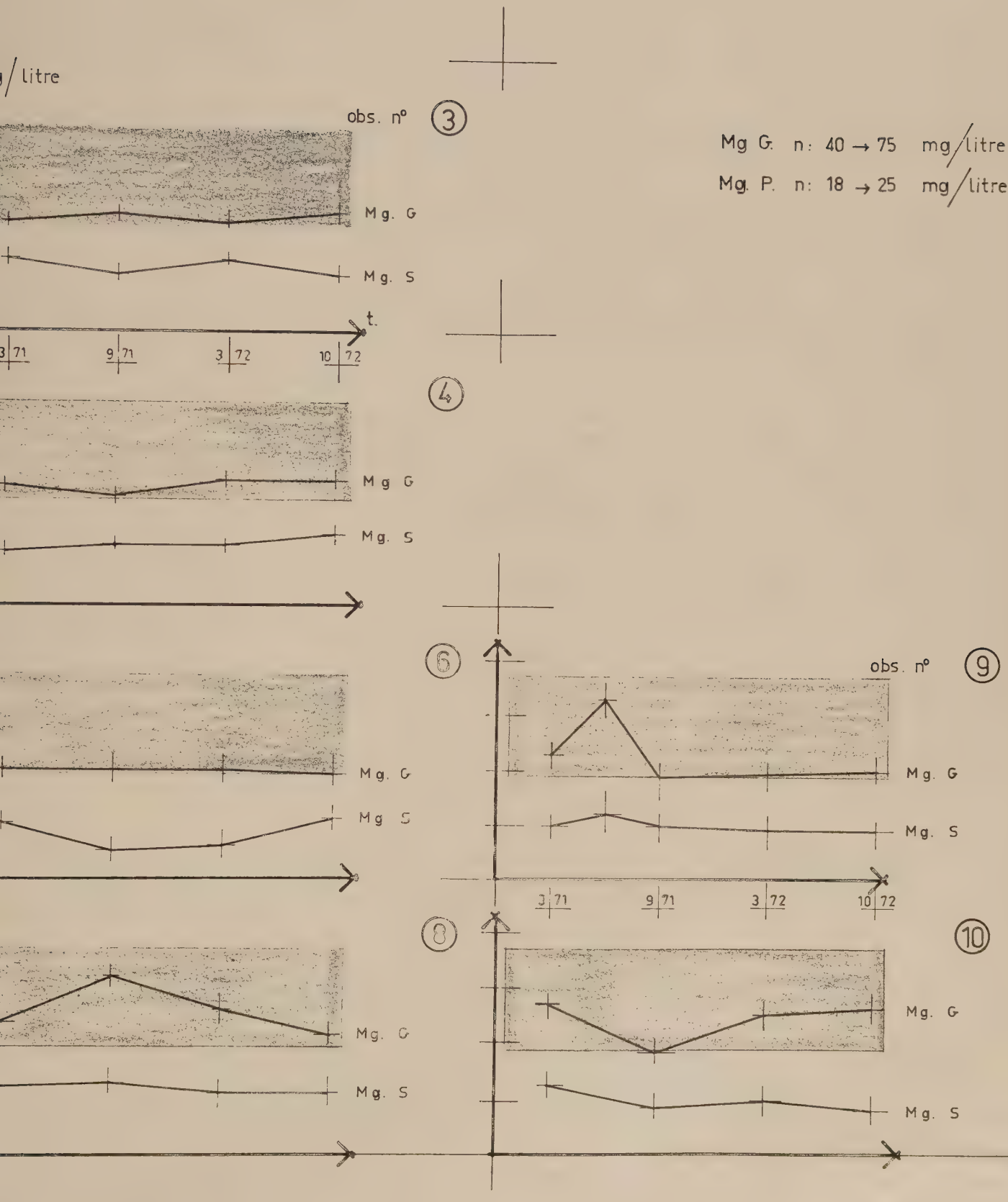
En mois, à compter des premières polymérisations (fin juin - début juillet 66).

Dates Observat.	Mars 71	Juin 71	Septembre 71	Mars 72	Octobre 72	Novembre 72
obs. n° 3	102	—	122	103	—	83
obs. n° 4	130	—	90	90	—	72
obs. n° 6	146	—	80	120	—	114
obs. n° 8	110	—	110	128	—	94
obs. n° 9	46	86	100	110	—	94
obs. n° 10	80	—	114	73	—	98
obs. n° 11	208	—	74	—	—	—
obs. n° 12	—	—	—	—	185	—

TABLEAU N° 5 - FER SERIQUE EN γ/100 CM3

TABLEAU nº 6

Magnesium globulaire et Serique



Mg G. n : 40 → 75 mg/litre

Mg. P. n : 18 → 25 mg/litre

VII - DISCUSSION

De l'étude des différentes observations il ressort les faits suivants :

1°) Age et délais d'apparitions. (Tableaux n°s 3 et 4).

— Tous les sujets sont âgés de moins de 35 ans sauf un. (Obs. n° 8).

—Les délais d'apparition sont extrêmement variables allant de 2 à 30 mois.

2°) Le caractère toxique de certaines de ces alopécies est indiscutable.

Cela a été confirmé par l'arrêt de la chute et la repousse franche, ainsi que l'absence de récidive chez les travailleurs ayant été mutés d'atelier ou ayant quitté l'usine. (Obs. n°s 1 - 2 -II).

3°) Les caractéristiques de l'alopécie.

— Elle n'est jamais définitive.

Dans tous les cas il a été noté une repousse.

— Elle est diffuse et siège principalement sur le dessus du crane.

— Elle évolue en moyenne deux mois avant d'être stoppée.

La repousse est franche et visible à la loupe.

— Elle peut être récidivante, les récidives pouvant être plus importantes que l'épisode initial. (Obs. n° 9).

— Quant aux caractéristiques du cheveu lui-même :

ils sont généralement fins et tombent avec leur bulbe.

Quelques cas de cheveux cassés ou cassants ont été observés (Obs. n°s 1 - 6 - 8) mais même dans ces cas ils étaient en proportion faible et étaient mélés à d'autres cheveux conservant leur bulbe.

— Il a été noté une seule fois une modification de la teinte des cheveux. (Obs. n° 1).

— Nous n'avons jamais retrouvé une atteinte des autres poils.

— Par 3 fois (Obs. n°s 1 - 8 - 11) il a été noté des anomalies des ongles.

Les deux derniers cas ne semblent pas présenter une spécificité particulière (ongles cassants, striés longitudinalement, ongles friables. Par contre le premier cas, par la constatation des koïlonychies et de la pigmentation brun noirâtre pourrait être pris en considération.

— Aucun autre trouble associé n'a jamais été signalé.

4°) L'étude des antécédents et de la clinique est décevante. Comme anomalie il a seulement été observé deux cas d'hépatomégalie discrète. (Obs. n°s 8 - 9).

5°) Compte tenu du fait que les alopécies frappaient seulement un petit nombre des ouvriers de la structure de polymérisation, et devant le caractère récidivant de l'affection, nous nous sommes demandés si un facteur terrain ne pouvait pas intervenir.
Pour cela nous avons examiné les différents examens biologiques toujours effectués par le même laboratoire et couvrant une période de 6 ans.

Les résultats sont les suivants :

a) les dosages d'urée et les examens cytobiochimiques des urines n'ont jamais rien montré de significatif.

b) la plupart du temps on retrouve au moins une fois l'un des trois tests du clavier hépatique perturbé.

Les altérations restent sporadiques toujours de faible intensité, voire douteuses (Hanger à *). Jamais les trois tests du clavier hépatique n'ont été modifiés simultanément.

Les quelques dosages de transaminases pratiqués se sont avérés normaux. Les rares modifications ainsi constatées nous paraissent donc discutables et sans valeur diagnostique ou étiologique.

c) sur la vue hémogrammes :

— on est frappé par la fréquence des taux de globules rouges supérieurs à 5 000 000. (Obs. n^{os} 3 - 9 - 10 - 11 - 12).

Il faut signaler que quatre fois (Obs. n^{os} 3 - 9 - 11 - 12) ces taux ont pu être observés à l'embauche avant toute exposition. Pour l'observation n° 11 malgré un changement d'atelier, la polyglobullie persiste.

— Une leucocytose a été retrouvée à plusieurs reprises. (Obs. n^{os} 2 - 3 - 8 - 11).

Des chiffres de l'ordre de 8 000 - 9 000 ont été fréquemment rencontrés.

La formule n'est généralement pas modifiée.

Tous les hémogrammes ont été pratiqués dans des conditions identiques entre 8 et 10 heures du matin, en fin de faction.

Compte tenu de nos constatations, nous avons étudié un groupe de 30 hémogrammes témoins pratiqués lors des visites d'embauche. Nous avons trouvé 25 fois un taux de globules rouges supérieur à 5 000 000 et 13 fois un taux de globules blancs supérieur à 9 000.

Dans ces conditions, il nous semble difficile de prendre en considération les variations de l'hémogramme.

d) les dosages de fer sérique et de magnésium globulaire n'ont été introduit à l'usine qu'en Mars 1971.

Les taux de Fer Sérique sans être pathologiques sont le plus souvent bas (Cf tableau n° 5). Ce caractère est moins constant que pour le Mg. G.

e) le magnésium plasmatique, reste dans des limites normales. Le magnésium globulaire quoique restant dans des limites considérées comme normales, se trouve presque toujours à la limite inférieure (Cf tableau n° 6).

Ainsi les dosages de Fe S et surtout du Magnésium globulaire semblent assez significatifs.

VIII - PATHOGENIE

Nous touchons là au point le plus intéressant du problème, mais malheureusement rien d'absolu n'a été prouvé en cette matière et nous ne pouvons que soulever des hypothèses.

Nous éliminerons d'emblée la notion d'inhibition de l'activite cholinesterasique plasmatique et globulaire, les travaux effectués au sein de l'usine même par PAULET et MALASSIS nous paraissent assez démonstratifs. (confere paragraphe : études locales déjà faites.)

La théorie de FLESCH et GOLDSTONE, suite aux travaux effectués chez DUPONT-DE-NEMOURS (captation des groupements sulfhydriles libres par les doubles liaisons) est bien séduisante.

Plusieurs arguments plaident en sa faveur.

— Les procédés de fabrication chez DUPONT DE NEMOURS et chez nous sont différents, mais en cours de polymérisation ce sontles mêmes dimères qui se forment.

— La quantité de dimères formée est fonction de la température à laquelle se fait la polymérisation (qualités différentes de caoutchouc). Ainsi à 10° il ne se forme pratiquement pas de dimères, à 40° il s'en forme moyennement et à 70° on atteint des proportions de l'ordre de 4 % du total des produits. Les dimères sont donc bien une réalité.

Mais si cette théorie a particulièrement bien été étayée expérimentalement chez l'animal, il n'en va de même chez l'homme. Les études ont été peu nombreuses et surtout peu concluantes. De ce fait il nous est apparu intéressant de pratiquer deux examens.

● Une CHROMATOGRAPHIE avec dosage des acides aminés sanguins et urinaires en particulier les acides aminés soufrés à la recherche d'un quelconque dysmetabolisme général, génétique ou toxique.

● **Une biopsie de cuir chevelu** avec étude histologique et histochimique à la recherche

— de modifications morphologique cellulaires.

— d'un dysmétabolisme local, génétique ou toxique portant sur les - SH libres au sein même du cheveu

— d'un blocage ou d'une hyperactivité enzymatique

— d'un dysmétabolisme lipidique.

Ces deux investigations se sont avérées normales. Gardons-nous toutefois de conclure sur une seule série d'investigations.

Il semblerait souhaitable de pratiquer ces deux examens si de nouvelles chutes importantes venaient à être signalées.

Il est une autre série de faits qui plaide en faveur d'un dysmétabolisme du soufre.

Deux types d'élastomères sont élaborés dans l'atelier de polymérisation. - ceux modifiés au dodecyl - mercaptan $CH_3 - (CH_2)_{11} - SH$ ayant pour formule générale

... M - M - M - M - SH
(M = Monomère)

Plus la quantité de mercaptan introduite dans les réacteurs est grande plus les chaines polymères sont courtes, et plus la quantité de mercaptan est faible plus les chaînes sont longues. Le mercaptan est très peu toxique. Interviennent comme inhibiteurs de la polymérisation les phénothiazines (composés soufres et azotés) le D.D.D. (diméthyl - Dithiocarbomate de méthyl-ammonium) et le T.B.C. (Tertio-butyl-Cathechol).

— ceux modifiés au soufre

... M.. M... S - S - S.... M. - M - M
on obtient la longueur de chaine voulue par peptisation (c'est-à-dire par rupture des ponts disulfures). Le produit utilisé est le T.E.T.D.S. (tetra-éthyl-thiuram-disulfure)

Il semble logique de penser que ces produits « peptisants » peuvent aussi agir au niveau des ponts disulfures au cours de la kératogénèse.

Les ouvriers ne manipulant pas ou trèspeu de produits et se trouvant dans une « atmosphère toxique » tout porte à croire que la porte d'entrée du toxique est essentiellement respiratoire, et que le mécanisme est un mécanisme général avec un point d'impact particulier au niveau des follicules pileux.

Bien que cela n'ait pas été notre cas de nombreux auteurs ont signalé des bulbes dystrophiques preuve de l'attaque toxique.

Phénomène de sidération du bulbe ?

La présence de cheveux fins, cassés ou cassants quelquefois rencontrés est en faveur d'une chute de cheveux de type anagène dystrophique. Quoiqu'il en soit il nous est impossible de conclure sur ce chapître. Seules des hypothèses peuvent être formulées que des études ultérieures pourront peut-être élucider.

IX - MESURES PREVENTIVES

Toutes les manipulations de produits se faisant en système clos, toute « ambiance toxique » ne peut être attribuée qu'à la présence de fuites, d'erreurs de manipulations, ou de mauvaise ventilation.

On conseillera une application stricte des mesures de sécurité avec :

— contrôle fréquent plusieurs fois par jour de la teneur en double liaisons de l'atmosphère.

On évacuera l'atelier au dessus d'une teneur de 10 p.p.m.

On ne réintégrera l'atelier que dans une « ambiance normale ».

— une discipline stricte pour les ouvriers préposés au nettoyage des réacteurs.

Dégazage soigneux, port de gants et de bulles de scaphandriers sous faible pression obligatoire.

— un contrôle fréquent de la bonne marche de la ventilation. D'importantes améliorations ont d'ailleurs été réalisées dans ce domaine ces dernières années et c'est sans doute ce qui explique la diminution du nombre de cas d'alopécies constatées.

Quand au traitement habituellement institué Cystine-Bépanthène I.V. Schampooing à base d'huile de Soja (fabriqué sur place) il nousest difficile de juger de son efficacité, (aucun ouvrier n'est resté sans traitement).

Reconnaissons lui tout de même une action psychologique favorable.

A l'embauche il nous parait souhaitable de pratiquer systématiquement en plus du bilan habituel un dosage de fer serique et de magnésium globulaire et plasmatique.

Devant des taux à la limite inférieure de la normale on essaiera d'éviter dans la mesure du possible une affectation à la polymérisation, sinon on préviendra le sujet du risque.

Il nous paraît en effet excessif de déclarer un individu « inapte » pour une hypothétique chute de cheveux qui somme toute n'offre que le désagrément d'être inesthétique.

On surveillera plus particulièrement la chevelure des ouvriers de la polymérisation, et on opérera, quand faire se peut, une mutation, le rôle du médecin du travail étant d'adapter le plus possible l'individu à son activité.

CONCLUSIONS

Des alopécies ont été constatées dans des usines d'élastomères polychloroprènes.

Ces incidents sont l'apanage des ateliers de polymérisation.

— l'alopécie est diffuse.

— Elle ne s'accompagne jamais d'autres manifestations cliniques

— Les autres poils sont intacts.

— Les ongles sont exceptionnellement atteints.

— Elle présente un caractère récidivant.

— Elle n'est jamais définitive et s'accompagne toujours d'une repousse.

— Les cheveux qui tombent conservent leur bulbe. Il sont rarement cassés ou cassant.

Elle semble atteindre surtout les hommes présentant un taux de fer sérique et de magnesium globulaire bas.

— La pathogénie reste obscure quoique semblant impliquer un « dysmetabolisme du soufre ».

Sur le plan préventif la ventilation joue un rôle primordial. N'en citons pour preuve que l'Usine PETROLEX aux U.S.A. installée au TEXAS entièrement en plein air qui elle n'a jamais connu problème semblable.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 19-12-1972

Le Président de Thèse,

Signé : G. CABANEL

Signé : G. CAU

BIBLIOGRAPHIE

1 - BLAIZOT M., MAMPHOUX M., POLI J.P., LE HERPEUR M., PAVY F., DELESTRE J. P., EMAR A., COHEN S.

Etude statistique de la variabilité des hémogrammes et de ses conséquences sur la la surveillance hématologique des travailleurs exposés à un risque toxique.

Archives des Maladies Professionnelles - 1971, **32,** 1-2, 126.

2 - BEUREY J. et JEANDIDIER P.

Les alopécies.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale - dermatologie.

3 - DEGOS R.

— Histologie : follicule pileux et poil.
Dermatologie tome 1 - Flammarion éditeur PARIS 1953.

— Les alopécies
Dermatologie tome 2 - Flammarion éditeur - PARIS 1953.

4 - DEGOS R. et CIVATTE J.

Physiologie et physiopathologie du cheveu.
Revue du Praticien 1961, **11,** 19, 1919 - 26.

5 - DUBREUIL G. et CANIVENC L.

Manuel théorique et pratique d'histologie tome II - 6° édition - Vigot frères éditeurs - PARIS 1967.

6 - FLESCH P.

Inhibition of keratin formation with insatured coumpounds.
The Journal of Investigative Dermatology 1952, **19,** 353 - 363.

7 - FLESCH P.

Hair loss from sebum.
Archives of Dermatology and Syphilology 1953, **67,** 1, 1.9.

8 - FLESH P. and GOLDSTONE SH. B.

Depilatory action of the intermediary polymers of chloroprène
Science 1951, **113,** 126-127.

9 - FLESCH P, and GOLDSTONE SH. B.

Local depilatory action of unsatured coumpounds.
The effect of human sebum on hair growth.
The Journal of Investigative Dermatology 1952, **18,** 267 - 287.

10 - GASPARJAN E.I.

Taux d'acéthylcholine et activité de la cholinestérase dans le sang des ouvriers travaillant à la production du caoutchouc au chloroprène.
Zurn. eksper. i klin. med (Akad. Nauk. Arm. S.S.R.) 1964, **4,** 1, 39.45.

11 - GASPARJAN E. I.

Modifications neuro-humorales à la suite d'une exposition au chloroprène.
Gigiena i professional'nye zabolevanija (U.R.S.S.) 1965, **6,** 19 - 24.

12 - GIROUD A. et LEBLOND C.P.

La kératinisation de l'épiderme et de ses dérivés, spécialement les cheveux, telle qu'elle est montrée par la diffraction des rayons X et les études histochimiques.
Annals New-York Academy of Sciences 1951, **53,** 613 - 626.

13 - GOULON M.

Les intoxications par le thallium.
Revue du Praticien 1963, **13,** 11, 1321 - 24.

14 - LEJHANCOVA G.

Berufsbedingter harrausfall durch chloropren.
Bernfsdermatosen 1967, **15,** 280 - 287.

15 - LISON L.

Histochimie et cytochimie animale.
Gauthier - Villars éditeurs - PARIS 1960.

16 - MALASSIS D. MALASSIS JOUVE C.

Le chloroprène.
X^{e} journées nationales de Médecine du Travail (GRENOBLE 1968).
Imprimeries réunies de CHAMBERY 1969.

17 - MARIE M.

Le trichogramme.
Concours Médical (supplément) 1972, **49,** 215 - 218.

18 - MNACAKANJAN A. B.

Détermination de la valeur des concentrations maximales admissibles du chloroprène dans l'air.
Gigiena i sanitarija, Moscou, 1964, **29,** 9, 13 - 18.

19 - NICOLAIDES N, ROTHMAM S.

Preliminary and short reports. Studies on the chemical composition of human hair fat.
The Journal of Investigative Dermatology 1952, **19,** 389 - 391.

20 - NOIRFALISE A, VERSIE R. et HEUSGHEN C.

L'intoxication thallique et ses antidotes
Annales de Biologie Clinique 1966, **24,**, 5 - 6, 717 - 725.

21 - NYSTROM A. E.

Health hazards in the chloroprene rubber industry and their prevention.
Acta Medica Scandinavia - 1948, suppl. 219 - **132** - 1.125.

22 - PAULET S. et DESBROUSSES S.

Le chloroprène : toxicité et action sur les cholinestérases chez le rat.
X° journées nationales de médecine du travail (grenoble 1968).
Imprimeries réunies de Chambéry 1969.

23 - PEARSE A. G. E.

Histochemistry - theoretical and applied.
Churchill L. T. D. 1960.

24 - POLEMAN

Depilatory effect of unsatured coumpounds (polymers of chloroprene). Problem of alopecia.
Dermatologica 1954, **108,** 114 - 121.

25 - RITTER W.L. and CARTER A.S.

Hair loss in neoprene manufacture.
Jour. Indust. Hyg. and Tox. 1948, **30,** 192 - 195.

26 - ROUBAL J.

La production du caoutchouc synthétique au chloroprene du point de vue toxicologique et hygiénique.
Sborn. lek. 1942, **44,** 63.

27- ROUBAL J.

Effet du dichlorobutène sur l'organisme animal et ses relations causales avec l'alopécie professionnelle observée chez les ouvriers travaillant à la production de caoutchouc au chloroprène..
Cas. Lek. Ces. 1943, **82,** 32, 901.

28 - SARKANY I. and GAYLARDE P. M.

A method for counting hair.
British Journal of Dermatology 1967, **79,** 1, 50 - 51.

29 - SCHWARTZ L.

Skin hazards in manufacture and processing of synthetic rubber.
Jour. Amer. Med. Ass. 1945, **127,** 389.

30 - THIERS H.

Biochimie des kératines et de la kératinisation.
Encyclopédie Medico-Chirurgicale. Dermatologie.

31 - THYRESSON N.

The influence of dietary factors, especially Brewer's yeast cystine and B vitamins on the course of chronic thallium poisonning in the rat.
Acta Dermato Venereologica 1950, 30, 9, 26.

32 - THYRESSON N.

Experimental investigation on thallium poisonning.
Act. Derm. Ven. 1951, **31,** 3.27.

33 - THYRESSON N.

Expérimental investigation on thallium poisonning.
Act. Derm. Ven. 1951, **31,** 133 - 146.

34 - VAN SCOTT et COLL

The growing hair roots of the human scalp and morphologic changes there in following amethopterin - therapy.
Jour. Invest. Derm. 1957, **29, 197.**

35 - VAN SCOTT et COLL.

Detection of radiation effects on hair roots of the human scalp.
J. Invest. Derm. 1957, **29,** 205.

36 - VERNE J.

Précis d'histologie.
5° édition - Masson et Cie éditeurs - PARIS 1960.

37 - VON OETTINGEN W. F., HUEPER W. C., DEICHMANN - GRUEBLER, WILEY F. M.

2 chlorobutadiene (chloroprène) : Its toxicity and pathology and the mechanism of its action.
This J. 1936, **18,** 240 - 270.

38 - VON OETTINGEN W. F.

The halogenated hydrocarbons Toxicity and potential dangers.
Health Service Publications n° 414 - Washington 1955.

39 - WARD W. H. and LUNDGREN H. P.

The formation, composition and properties of the keratins.
Advance in Protein Chemistry 1954, **9,** 243 - 297.

40 - WORINGER F.

Connaissances actuelles concernant le mécanisme pathogénique de la chute des cheveux (résumé schématique).
Strasbourg Médical 1964, **15,** 8, 745 - 759.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai des soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

IMPRIMERIE ROUDET - GRENOBLE